

中医药治疗恶性肿瘤化疗后白细胞降低的研究进展*

方旭鹏, 方 丹, 王 薇, 马 玥, 王立芳**

(上海中医药大学附属龙华医院 上海 200032)

摘 要:白细胞下降是肿瘤化疗最常见的毒副作用之一,常因此导致化疗终止,影响肿瘤有效治疗。目前临床主要应用集落刺激因子治疗(Colony Stimulating Factor, CSF),但近年的研究显示CSF具有刺激肿瘤生长风险。中医采用健脾、养血、补肾等方法治疗肿瘤化疗后白细胞降低取得了良好的临床疗效,尤其是近年受到重视的补肾生髓法,不仅可以防治肿瘤化疗白细胞降低,而且具有一定的抑制肿瘤生长的作用,显示出良好的临床优势。本文通过查阅相关文献,对近年来中医治疗肿瘤化疗导致的白细胞降低的有关进展进行了总结分析,为后续研究提供思路。

关键词:中医药 化疗 白细胞下降 研究进展

doi: 10.11842/wst.20210904005 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

恶性肿瘤发病率逐年升高,并且已经成为我国居民的第1位死亡原因^[1],严重威胁着人民身体健康。化疗是临床上治疗恶性肿瘤的主要方法之一,但化疗在杀死肿瘤细胞的同时,也会带来一系列毒副作用。其中白细胞下降是肿瘤化疗最常见的毒副作用之一,常因此导致化疗终止,影响肿瘤有效治疗。目前临床主要应用集落刺激因子(Colony Stimulating Factor, CSF)治疗,但其作用途径单一,对由化疗导致的骨髓细胞凋亡,及骨髓微环境损伤等并不能修复,并且近年研究显示CSF具有刺激肿瘤生长风险^[2-4]。中医采用养血、健脾、补肾等方法治疗肿瘤化疗后白细胞降低取得了良好的临床疗效,尤其是补肾生髓法,不仅可以防治肿瘤化疗白细胞降低,而且具有一定抑制肿瘤生长的作用,显示出良好的临床优势。本文通过总结近年来相关文献,以中医药治疗化疗后白细胞下降的治疗原则与方法为主要着眼点,对其发展趋势进行了分析总结。

1 中药汤剂治疗肿瘤化疗后白细胞降低

口服中药汤剂为中医常用且有效的治疗手段,在中医整体观念理论中,认为化疗后白细胞下降病位在骨髓,病性为本虚标实,通过辨证,采用养血、健脾、补肾等方法治疗肿瘤化疗后白细胞降低,取得了良好的临床疗效。

1.1 益气养血

化疗后白细胞降低不同于其他原因的白细胞降低,其主要病机是“药毒(化疗药物)”的影响,化疗药物多大寒、大热之品,“药毒”循行于血脉当中,则会耗血伤气;“药毒”内行于脾胃,则会损伤脾胃运化功能。脾为后天之本,脾胃为气血生化之源。血者水谷之精也,化生于脾,正所谓“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”。血脉之中气血耗伤,脾胃又不能及时补充,故气血日渐亏虚。中医经典方药四君子汤、六君子汤、复方阿胶浆等益气养血方剂,可以通过补充气血,及时

收稿日期:2021-09-04

修回日期:2022-06-22

* 上海申康医院发展中心市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC1202123);中西医结合治疗EGFR突变型晚期肺腺癌的规范化方案研究及推广应用,负责人:王中奇;上海市卫生健康委员会医疗服务与保障能力提升补助资金(Z15508000004);基于中医临床基地优势病种的中医临床疗效评价能力提升项目,负责人:王中奇。

** 通讯作者:王立芳,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向:上海市卫生健康委员会。

调整脾胃运化功能,在防治化疗后白细胞降低中应用广泛,近年研究仍较多见。实验研究亦表明益气养血法可以通过改善骨髓造血微环境,促进造血生长因子的合成和分泌,进而促进骨髓造血细胞的增殖,减轻放化疗所致的白细胞降低^[5-7]。

临床应用中医经典方药四君子汤、当归补血汤,以及在此基础上加减的方药,均能有效治疗肿瘤化疗后白细胞降低,且对于轻度白细胞降低疗效更好。范少洸等^[8]应用四君子加当归补血汤(黄芪50g,当归、党参、茯苓、白术、熟地、淫羊藿、这些、炙甘草各10g,补骨脂20g)防治化疗后白细胞减少,对于I度白细胞减少治疗有效率为93.88%,II度有效率77.78%,III度有效率75.86%。陈皎皎^[9]等应用四君子汤加味治疗肺癌化疗患者骨髓抑制,发现观察组中性粒细胞和白细胞减少发生率显著低于对照组,并且能提高观察组CD4⁺、CD3⁺,以及血清中粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(Granulocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF)水平,提示了四君子汤加味可能通过提高患者血清重GM-CSF和G-CSF水平达到改善化疗所致白细胞下降的效果,减少人重组集落细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhGM-CSF)的使用。旷雯等^[10]运用益气养血汤(炙草5g,黄芪、白术、山药、党参各20g,熟地、当归、黄精、鸡血藤各10g,大便困难加肉苁蓉10g,汗多加麻黄根、枣仁各5g)治疗晚期肺癌化疗所致骨髓抑制,发现该方药能有效降低轻度化疗后骨髓抑制的发生率,改善轻度白细胞降低程度。

近年来对于益气补血药物治疗肿瘤化疗后白细胞降低的相关的机制研究也在不断开展,姚重华等^[11]发现当归补血汤可以提升环磷酸胺所致的骨髓抑制小鼠外周血白细胞、红细胞、血小板计数,同时能提高小鼠骨髓Wnt3a蛋白、骨髓造血干细胞Frizzled 2 mRNA表达水平,这可能是其防治骨髓抑制、促进造血重建的重要机理之一。Notch信号通路是沟通细胞间信号,调控细胞增殖、分化和凋零的重要通路之一,Notch1主要定位于造血干细胞表面,具有促进造血干细胞自我更新的作用^[12],窦昊颖等^[13]研究发现当归补血汤可以促进骨髓细胞中Notch1 mRNA的表达,提示当归补血汤也可以通过激活Notch信号通路,促进造血过程的恢复。许卓等^[14]研究发现当归补血汤可以促

进骨髓基质中EPO、TPO以及GM-CSF等细胞因子表达水平,以及增加层粘连蛋白(Laminin, LN)、纤维连接蛋白(Fibronectin, FN),增强细胞间的粘附作用,保护造血微环境的稳态。Shi XQ等^[15]从胸腺以及脾脏的角度,揭示了当归补血汤可以通过降低过度的脂质代谢和细胞内Ca²⁺水平来增强胸腺功能,提高胸腺细胞抗氧化应激能力,加速氧化磷酸化,为脾脏ATP的产生提供能量。对于益气养血类中药升高白细胞的作用机制研究显示,益气养血法可通过提高人体血清中GM-CSF、G-CSF水平,激活Wnt、Notch等信号通路,促进骨髓基质中相关细胞因子以及细胞外基质的生成,保护造血微环境稳态,促进骨髓造血干细胞的分化、增殖,并能通过多种途径促进骨髓重建^[16]。

2.2 健脾益气

脾为后天之本,运化水谷精微,输布周身。《素问·痹论》:“卫者,水谷之悍气也。”《灵枢·本脏》:“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也。”卫气赖脾胃之气运化水谷精微中剽悍滑利部分所补充,构建人体免疫屏障。白细胞是人体与疾病斗争的“卫士”,当病菌侵入人体时,白细胞可以通过将病菌包围、吞噬,以杀死侵犯的病菌。而人体中卫气为温养内外,护卫肌表,抗御外邪的剽悍滑利之气,故白细胞是构成卫气功能的参与因素之一。静脉化疗药物的使用,损及脉络,阻碍气机,与卫气相争,卫气不固、营卫不和则易觉恶风寒、自汗发热。日久脾气不足,无以营养周身,则出现神疲乏力、头晕目眩等症状。同时相当一部分化疗方案中也有口服化疗药物,“药毒”直接损伤脾胃,“脾喜燥,而恶湿”,大寒、大热的化疗药物,损伤脾胃,阻碍中焦气机,中焦气机不畅,则见恶心呕吐,胃纳欠佳,大便欠畅,“胃不和则卧不安”,睡眠质量下降。故治疗当以益气健脾养血,以期让脾胃功能尽早恢复,中焦气机通畅,则水谷精微可以通达全身,不仅可以升高白细胞,亦可明显改善相关临床症状。

临床上应用八珍汤防治肿瘤化疗骨髓抑制取得了良好的临床疗效。王逸君^[17]等在八珍汤防治局部晚期宫颈癌同步放疗(TP方案化疗,紫杉醇+顺铂)骨髓抑制的临床研究中发现该方药能明显降低Ⅲ-Ⅳ级骨髓抑制发生率,能提高患者CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺水平,提示八珍汤可以对抗放疗引起的免疫抑制,提高患者自身免疫力,改善患者生存质量,减轻患

者经济负担。魏海梁^[18]等通过对比八珍汤与地榆升白片治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效,发现该方药总有效率(86.67%)明显高于对照组(73.33%),且均无明显不良反应。

在针对中重度骨髓抑制的研究中,健脾益气补血法亦取得了较好的疗效。张燕等^[19]运用益气固本法防治老年肺癌患者化疗期骨髓抑制,以益气扶正固本汤(药物组成:黄芪30 g、太子参10 g、炒白术30 g、薏苡仁30 g、当归15 g、白花蛇舌草20 g、炙甘草10 g)观察TP方案化疗后骨髓抑制发生情况,发现应用该方药后骨髓抑制程度明显降低,且可以有效缓解不适症状和体征,改善生存质量。汤秀红^[20]通过观察自拟益气健脾方(药物组成:生黄芪15 g、参三七6 g、砂仁2 g、赤芍12 g、阿胶10 g、焦六神曲15 g、陈皮6 g、党参12 g、当归10 g、制半夏6 g、炒麦芽10 g)联合mFOLFOX 6方案化疗,发现该方药治疗组可降低白细胞下降发生率,同时可以提高患者生活质量。

实验研究^[21]表明补中益气丸体内用药可以修复骨髓抑制小鼠因化疗损伤的造血系统功能,活跃骨髓造血,有利于骨髓抑制小鼠外周血细胞、骨髓有核细胞数量的提升,加大骨髓造血组织面积;刺激体外琼脂培养各系造血祖细胞包括红系、粒系及巨核系集落的产生;还可以抑制骨髓细胞的凋亡,促使骨髓细胞进入增殖周期,让细胞退出休眠期,由G0/G1期→S期→G2/M期转化,完成正常周期。冯立志等^[22]观察健脾补血方(五指毛桃30 g、黄芪30 g、党参20 g、白术15 g、当归6 g、熟地10 g、陈皮10 g、法夏10 g、广藿香10 g、生姜6 g、大枣10 g、炙甘草10 g组成)对环磷酰胺诱导的小鼠外周血细胞变化、血浆因子浓度及造血干细胞表型的影响,健脾补血方可以通过提高小鼠外周血白细胞数量、血浆中GM-CSF、促血小板生成素(TPO)、促红细胞生成素(EPO)的浓度、骨髓细胞中造血干细胞表型Sca1和C-kit,直接促进造血干细胞的增殖、分化,并且调节相关细胞因子,维护造血微环境的稳态,重建造血过程。

综上所述化疗药物毒性逐渐蓄积,干扰中焦脾胃的运行,则致气血生化乏源,运用健脾益气方药可以降低早中期化疗后白细胞下降的发生,改善下降程度,相关基础研究提示健脾益气方药可以通过调控骨髓细胞增殖周期,促进GM-CSF、TPO、EPO等细胞因子的产生,同时调节骨髓造血微环境,以重建造血过程。

2.3 补肾生髓

化疗后白细胞降低其病位在髓,《素问·阴阳应象大论》曰:“肾主骨生髓”。《黄帝内经》云:“虚者补之,损者益之”。近年来采用补肾生髓法治疗肿瘤化疗后白细胞降低取得了良好的临床疗效,且显示出一定的抑制肿瘤的作用。与目前临床常用药物相比,显示出良好的临床优势。

王逸君^[23]等应用益髓健脾汤(制首乌20 g、女贞子15 g、枸杞子10 g、山茱萸肉10 g、太子参15 g、茯苓15 g、白术15 g、炒薏苡仁20 g、炒谷芽15 g、炒麦芽15 g、陈皮10 g、连翘10 g、甘草6 g)防治直肠癌患者新辅助同期放化疗骨髓抑制,发现该方药对患者骨髓抑制有较好的拮抗作用,并且可以减少患者rhG-CSF用量,缩短住院时间。李爽等^[24]应用生血益髓汤(黄芪30 g、当归10 g、党参15 g、酒黄精10 g、女贞子15 g、枸杞子10 g、墨旱莲10 g、生地12 g、酒萸肉9 g、鸡血藤30 g)防治TP方案导致的骨髓抑制,发现该方药可降低白细胞下降程度小,同时可减少rhG-CSF的使用量。

龟鹿二仙胶是补肾填精之补益剂,临床上运用龟鹿二仙胶治疗化疗后白细胞降低疗效显著。卢丽莎^[25]等应用龟鹿二仙胶治疗结肠癌化疗骨髓抑制,发现该方药可以降低白细胞、血红蛋白、血小板减少发生率,有效改善患者骨髓抑制程度,提高生活质量。经典补肾药物六味地黄汤仅可以防治白细胞下降,同时可以改善患者症状,提升生活质量。张红丽^[26]应用六味地黄丸联合放化疗治疗,发现治疗组粒细胞减少要少于观察组,同时治疗组腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗方面及头晕耳鸣改善例数多于观察组。

上海市名中医徐振晔教授以补肾生髓法为原则创立了双黄升白方(生黄芪、黄精、天花粉、骨碎补、女贞子)及其颗粒制剂双黄升白颗粒,该方药可以有效预防与治疗肿瘤化疗后白细胞降低。WANG Li-fang^[27]等通过对330例肺腺癌患者的观察,发现双黄色升白颗粒可以肺腺癌化疗患者白细胞及中性粒细胞下降例数,降低化疗毒副反应,同时提高CD3⁺、CD4⁺、NK细胞活性,提高免疫功能。

对于补肾生髓类药物治疗肿瘤化疗骨髓以的作用机制研究显示,补肾生髓方药可以调控细胞周期调控点CDK4/6-CyclinD^[28],进一步的研究则发现,该调控可能通过调控Wnt、 β -catenin、Notch、Frizzled、DSH、GSK3mRNA、miR-142-3p^[29-32]等信号通路表达来实现,

对于补肾类药物单药研究发现,此类药物同时可以抑制肿瘤细胞增殖周期,通过线粒体凋亡、死亡受体途径介导的凋亡等多种途径,作用于不同细胞靶点及信号通路,调控相关蛋白的表达来发挥其抗癌机制^[33-40]。王珏^[41]等观察了龟鹿二仙胶对化疗诱导的骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)衰老的影响,发现该方可以提高骨髓抑制荷瘤小鼠HSC的细胞活力,降低S期细胞比例,降低p16蛋白的表达,提高CDK4/6, pRb蛋白的表达水平提高,提示龟鹿二仙胶能够改善化疗后HSC衰老,进一步研究发现龟鹿二仙胶可以提高骨髓造血干细胞的细胞活力以及增值能力,降低p16^{INK4a}、p53以及P21^{cip1/waf1}蛋白的表达,提高CDK2、CDK4和pRb蛋白的表达水平^[41],提示p16^{INK4a}-Rb信号通路相关蛋白可能是其作用靶点^[42]。

化疗日久,“药毒”内积于“髓”,“肾主骨生髓”,另一方面脾胃日久亏虚,损及于肾,运用补肾生髓类方药,不仅可以明显改善化疗后白细胞下降的发生,而且可以通过调整肾之阴阳,以先天滋养后天,促进受损的中焦脾胃功能恢复。相关基础研究表明,补肾生髓类方药,不仅可以调控骨髓造血干细胞的增殖能力,调控细胞周期调控点,保护骨髓造血微环境,还可以通过多种信号通路,抑制肿瘤细胞的增殖。

3 针灸治疗理论研究进展

与汤剂相比,针灸在肿瘤化疗白细胞降低中应用较少,但近年的研究显示针灸同样具有良好的治疗肿瘤化疗后白细胞降低的作用,其取穴与中药汤剂组方原则具有一定的相似性,以益气、养血、健脾、补肾为最常见。

林婉冰等^[43]观察隔姜灸(取穴:大椎穴及双侧膈俞、脾俞、胃俞、肾俞;次日取关元、气海及双侧足三里、三阴交,两组穴位隔日交替施灸)治疗44例多发性骨髓瘤化疗所致骨髓抑制临床疗效,治疗组采用隔姜灸治疗,观察组采用口服利可君治疗,发现两组在治疗前7天均能提升白细胞计数,且治疗组改善效果优于对照组,提示隔姜灸提升白细胞计数速度更快,起效也更早,同时隔姜灸较利可君能更有效地改善患者胃肠道反应。

赵方超等^[44]观察经皮电刺激穴位对非小细胞肺癌患者化疗后骨髓抑制的效果观察,选取取大椎、膈俞、合谷、足三里、三阴交治疗,结果显示各组化疗后白细

胞均较前降低,试验组治疗第8天、第10天白细胞计数高于对照组,说明经皮电刺激穴位能有效缓解化疗后骨髓抑制。

Ji Yajie等^[45]通过观察艾灸对化疗后骨髓抑制的乳腺癌患者白细胞计数、中性粒细胞计数以及骨髓抑制分级的影响,发现治疗组在化疗的第7个疗程中,白细胞明显高于对照组,且中性粒细胞降低程度低于对照组($P<0.05$),艾灸对于大剂量、长期和联合化疗的患者效果显著。

作用机制研究显示针灸可以用过调控基因表达等作用来促进骨髓造血功能恢复,改善临床症状。路玫等^[46]通过观察针刺、艾灸对环磷酰胺化疗后,健康小鼠骨髓造血细胞中Notch信号通路相关差异基因numb1、numb2表达的影响,分为健康组、模型组、针刺组、艾灸组,选取大椎、肾俞、膈俞、足三里进行针刺和艾灸,结果显示针刺组、艾灸组治疗后小鼠白细胞回升较对照组提前且升幅较大,同时numb1、numb2上调,较模型组差异显著。于冬冬等^[47]在此基础上进一步研究发现,通过针刺和艾灸大椎、膈俞、肾俞,可以提高小鼠骨髓中Notch信号通路散花姑娘Numb蛋白升高,针灸通过调控Number蛋白抑制了过度激活的Notch信号通路,恢复骨髓造血功能。提示Notch信号通路可能是针灸保护骨髓造血功能,减轻白细胞降低的机制之一。刘海伟等^[48]进一步研究发现,针灸可以促进环磷酰胺化疗后骨髓基质细胞的修复,促进骨髓基质细胞从G1期向S期的转化,增强骨髓基质细胞DNA的合成,延长G2期,提高骨髓基质细胞的修复能力,保护骨髓造血造血微环境。

4 问题与展望

目前随着恶性肿瘤患者的不断增多,化疗作为治疗恶性肿瘤的常用手段,出现化疗后白细胞降低也不断增多,已成为患者完成化疗治疗的重要阻碍。中医药在防治化疗后白细胞降低广泛应用,在治疗白细胞降低的同时,对于化疗其他毒副作用也有着显著的疗效。中医治疗肿瘤化疗后白细胞降低已由最初的补血为主,逐渐发展到健脾益气补血,近年则补肾生髓逐渐受到重视。究其原因,主要在于“肾为先天之本”,而肿瘤患者邪气伤正,加之化疗药毒伤正,先天之本或多或少都有一定损伤,单纯的健脾补血并不能完全纠正肿瘤化疗患者气血阴阳的失衡。而基础研

究显示出补肾生髓具有一定程度的抑制肿瘤生长的作用,更是显示出补肾生髓法在肿瘤化疗后白细胞降低中良好的临床优势。

期待今后有更多的临床经验被挖掘开发,更好地造福肿瘤患者,充分发挥中医临床优势,为中医药走向现代化,走向世界发挥积极的作用。

参考文献

- 1 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤, 2019, 28(1):1-11.
- 2 Liu Q Q, Qiao K K, Hu P P, *et al.* The effect of granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors on tumor promotion. *J BUON*, 2017, 22(1):21-28.
- 3 Alexander M A, Victoria P F K, Anton B, *et al.* A role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers cancer. *Cancer Med*, 2014, 3(4): 737-746.
- 4 Zhao J, Zhao Q, Ning P, *et al.* G-CSF inhibits growths of osteoblasts and osteocytes by upregulating nitric oxide production in neutrophils. *J Craniofac Surg*, 2019, 30(8):e776-e780.
- 5 Bao W, Zhang Q, Zheng H, *et al.* Radix Astragali polysaccharide RAP directly protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced myelosuppression by increasing FOS expression. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183:1715-1722.
- 6 熊家青,徐基平,李逵,等. 中医药辨证调控骨髓造血微环境的机制研究. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(11):1421-1426.
- 7 刘粉叶,沙其朋,王妮妮. 益气养血法对骨髓抑制小鼠骨髓造血的促增殖作用及机制. 中华中医药学刊, 2019, 37(10):2328-2331.
- 8 范少洸,王毅峰,宋文广. 四君子汤加当归补血汤为基础治疗化疗后白细胞减少症的体会. 山西中医学院学报, 2017, 18(5):62-63, 70.
- 9 陈皎皎,胡陵静,张国铎,等. 四君子汤加味对肺癌化疗骨髓抑制的作用机制. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2):180-185.
- 10 旷雯. 中药益气养血法对晚期肺癌化疗所致骨髓抑制的临床疗效观察. 内蒙古中医药, 2017, 36(21):110-111.
- 11 姚重华,苏晓,曲环汝,等. 当归补血汤及其拆方对骨髓抑制模型小鼠 Wnt 蛋白及其受体的影响. 云南中医学院学报, 2018, 41(3): 1-5.
- 12 Stier S, Cheng T, Dombkowski D, *et al.* Notch1 activation increases hematopoietic stem cell self-renewal in vivo and favors lymphoid over myeloid lineage outcome. *Blood*, 2002, 99(7):2369-2378.
- 13 窦昊颖,杜亚格,韩远豪,等. 当归补血汤协同肌源性干细胞移植重建小鼠造血功能的实验研究. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1177-1182.
- 14 许卓,初杰,崔运浩. 当归补血汤煎剂对骨髓抑制小鼠 EPO、TPO、GM-CSF 表达的影响研究. 中华中医药学刊, 2021, 39(6):229-231.
- 15 Shi X Q, Zhu Z H, Yue S J, *et al.* Integration of organ metabolomics and proteomics in exploring the blood enriching mechanism of Danggui Buxue Decoction in hemorrhagic anemia rats. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261:113000.
- 16 丁香,王丽帆,刘志强,等. 当归补血汤干预 NRF2-Notch 信号调控辐射旁效应“毒损髓络”的机制研究. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1042-1045.
- 17 王逸君,马珺,张碧云,等. 八珍汤防治局部晚期宫颈癌同步放化疗骨髓抑制 40 例临床研究. 江苏中医药, 2019, 51(2):46-49.
- 18 魏海梁,李京涛,闫曙光,等. 八珍汤治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症临床研究. 陕西中医, 2018, 39(11):1508-1510.
- 19 张燕,欧阳征,张森,等. 探讨益气扶正固本法对老年肺癌患者化疗期骨髓抑制的改善机制及造血机能的保护作用. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(3):172-176.
- 20 汤秀红. 自拟益气健脾方防治结直肠癌化疗后骨髓抑制 25 例. 广西中医药, 2017, 40(4):19-20.
- 21 陈义萍. 补中益气丸对骨髓抑制小鼠造血调控的影响及机制研究. 成都: 成都中医药大学硕士研究生学位论文, 2017.
- 22 冯立志,何伟平,詹少锋,等. 健脾补血方改善环磷酰胺诱导的小鼠骨髓及免疫抑制的机制研究. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 904-909.
- 23 王逸君,张碧云,于大海,等. 益髓健脾汤防治直肠癌患者新辅助同期放化疗骨髓抑制的临床研究. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6): 557-560.
- 24 李爽,于洁,米硕. 生血益髓汤防治 TP 方案化疗所致骨髓抑制的临床效果. 现代肿瘤医学, 2021, 29(8):1386-1390.
- 25 卢丽莎,任丽萍,华杭菊,等. 龟鹿二仙胶汤对结肠癌化疗患者骨髓抑制治疗作用研究. 亚太传统医药, 2018, 14(5):177-179.
- 26 张红丽,李利波,陈燕平,等. 六味地黄丸联合同步放化疗治疗肝肾阴虚型子宫颈癌的临床观察. 中国医学创新, 2020, 17(27):69-72.
- 27 Wang L F, Xu Z Y, Wang Z Q, *et al.* XIANG Yi, YU Lei. Clinical observation of Shuanghuang Shengbai Granule (双黄升白颗粒) on prevention and treatment of myelosuppression caused by chemotherapy in cancer patients. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(2):105-109.
- 28 Gu X, Xu Z Y, Zhu L Y, *et al.* Dual control of Shuanghuang Shengbai granule on upstream and downstream signal modulators of CyclinD-CDK4/6 signaling pathway of cell cycle in Lewis-bearing mice with cyclophosphamide-induced myelosuppression. *Onco Targets Ther*, 2013, 6:199-209.
- 29 王立芳,徐振晔,司海龙,等. 双黄升白颗粒对荷瘤鼠化疗骨髓抑制期 Wnt 信号通路的调控作用. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2): 204-208.
- 30 王立芳,徐振晔,司海龙,等. 双黄升白颗粒对化疗所致骨髓抑制 Lewis 肺癌荷瘤鼠 Notch 信号通路的双重调控作用. 上海中医药大学学报, 2015, 29(6):45-49.
- 31 Gu X, Zhu L Y, Xu Z Y, *et al.* Astragaloside IV and saponins of rhizoma polygonati cure cyclophosphamide-induced myelosuppression in lung adenocarcinoma via down-regulating miR-142-3p. *Front*

- Oncol*, 2021, 11:630921.
- 32 王爽, 徐振晔, 王立芳. 双黄升白颗粒对 A549 肺癌荷瘤裸鼠化疗期间细胞周期调控的研究. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(9):1870-1873.
 - 33 吕品田, 段昕波. 黄精多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠抑瘤及免疫调节作用. *中成药*, 2020, 42(8):2169-2172.
 - 34 党艳妮, 黄壮壮, 苏英英, 等. 基于网络药理学的黄精抗肿瘤成分筛选研究. *药物评价研究*, 2020, 43(3):468-472.
 - 35 Liu X, Wang S, Zheng H, *et al.* Epimedokoreanin C, a prenylated flavonoid isolated from *Epimedium koreanum*, induces non-apoptotic cell death with the characteristics of methuosis in lung cancer cells. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(7):3496-3514.
 - 36 Cao Z, Cheng Y, Wang J, *et al.* HBP1-mediated transcriptional repression of AFP inhibits hepatoma progression. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):118.
 - 37 Li H, Liu Y, Jiang W, *et al.* Icaritin promotes apoptosis and inhibits proliferation by down-regulating AFP gene expression in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):318.
 - 38 姜焱, 陈保林, 伍红瑜, 等. 淫羊藿及其衍生物诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究进展. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2):167-172.
 - 39 古焱明, 詹嫣然, 陈艳芬, 等. 淫羊藿含药血清中淫羊藿苷的分析及其体外抗肿瘤作用研究. *广东药科大学学报*, 2020, 36(4):499-503.
 - 40 周群, 曾弦, 黄丹, 等. 骨碎补化学成分和生物活性研究进展. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(8):2727-2741.
 - 41 王珏, 陈朝辉, 邵科钉, 等. 龟鹿二仙胶逆转化疗诱导的造血干细胞衰老的机制研究. *浙江中医药大学学报*, 2018, 42(6):419-425.
 - 42 Wang J, Ying Y Y, Chen Z H, *et al.* Guilu Erxian glue () inhibits chemotherapy-induced bone marrow hematopoietic stem cell senescence in mice may via p16INK4a-Rb signaling pathway. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(11):819-824.
 - 43 林婉冰, 周洁莹, 蒋蓓, 等. 隔姜灸治疗多发性骨髓瘤化疗所致骨髓抑制疗效观察. *上海针灸杂志*, 2017, 36(7):816-820.
 - 44 赵方超, 叶程远, 王伟健, 等. 经皮穴位电刺激预防非小细胞肺癌化疗相关性骨髓抑制临床观察. *中国针灸*, 2020, 40(6):596-600.
 - 45 Ji Y J, *et al.* The efficacy of moxibustion for breast cancer patients with chemotherapy-induced myelosuppression during adjuvant chemotherapy: a randomized controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:1347342.
 - 46 路玫, 杜雪源, 滕迎春, 等. 针灸对环磷酰胺化疗小鼠骨髓造血细胞中 Notch 信号传导通路相关差异基因 Numb1、Numb2 的影响. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9):2055-2058.
 - 47 于冬冬, 路玫, 滕迎春, 等. 针灸对 CTX 荷瘤小鼠骨髓细胞中 Notch 信号通路的影响. *时珍国医国药*, 2020, 31(10):2556-2558.
 - 48 刘海伟, 路玫. 针灸对 CTX 化疗小鼠骨髓造血微环境中骨髓基质细胞细胞周期的影响. *针灸临床杂志*, 2020, 36(4):76-80.

Review of TCM Treatment of Leukopenia after Chemotherapy for Malignant Tumor

Fang Xupeng, Fang Dan, Wang Wei, Ma Yue, Wang Lifang

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: As one of the most common toxic side effects in cancer chemotherapy, leukopenia often leads to termination of chemotherapy, which in turn affects the effective treatment of tumors. At present, colony-stimulating factor therapy (CSF) has been mainly used in clinical practice. However, recent studies have shown that CSF has the risk of stimulating tumor growth. Through the treatment of tumors with the methods of invigorating the spleen, nourishing blood, and tonifying the kidney in traditional Chinese medicine (TMC), leukopenia after chemotherapy has achieved good clinical efficacy. In particular, the method of tonifying the kidney and myelin can not only prevent and treat leukopenia in cancer chemotherapy, but also inhibit tumor growth, which shows good clinical advantages. By reviewing the relevant studies in recent years, this paper aimed to summarize the relevant methods of traditional Chinese medicine in the treatment of leukopenia caused by cancer chemotherapy and provide reference for the future research.

Keywords: TCM, Chemotherapy, Leukopenia, Review

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)